



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 066 834 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
10.01.2001 Patentblatt 2001/02

(21) Anmeldenummer: 00114206.6

(22) Anmeldetag: 03.07.2000

(51) Int. Cl.⁷: **A61K 35/14**, A61K 38/55,
A61K 38/00, A61K 31/00,
A61K 35/00, A61K 33/00,
A61P 7/02, A61P 7/04,
A61P 31/00

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 08.07.1999 DE 19940945
08.08.1999 DE 19936744

(71) Anmelder: **Stief, Thomas, Dr.**
35415 Pohlheim (DE)

(72) Erfinder: **Stief, Thomas, Dr.**
35415 Pohlheim (DE)

(74) Vertreter:
Ackermann, Joachim, Dr.
Cohausenstrasse 1
65719 Hofheim/Ts (DE)

(54) **Pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend ein phagozytenmodulierendes Agens**

(57) Beschrieben werden pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung oder zur Prophylaxe von thrombotischen, atherosklerotischen, hämorrhagischen oder infektiösen Erkrankungen. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthält ein Agens, das die Aktivität von Phagozyten moduliert, insbesondere aktiviert.

EP 1 066 834 A2

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung oder zur Prophylaxe von thrombotischen, atherosklerotischen, hämorrhagischen oder infektiösen Erkrankungen.

[0002] Hämostase ist das System des Auf- und Abbaus von Thromben. Hämostase besteht aus Gerinnung und Fibrinolyse. Neben der plasmatischen gibt es eine zelluläre Komponente der Hämostase, woran Thrombozyten und Endothelzellen beteiligt sind. Hämostase und Entzündung/Immunantwort sind oftmals gekoppelte Systeme. An der Pathogenese der Atherosklerose/Arteriosklerose ist eine Störung der Hämostase im Sinne einer Atherothrombose beteiligt.

[0003] Eine Dysfunktion sowohl der Gerinnung als auch der Fibrinolyse kann lebensgefährlich sein: Gerinnungsüberfunktion und/oder Fibrinolyseunterfunktion können zu Thrombosen führen, Gerinnungsunterfunktion und/oder Fibrinolyseüberfunktion zu Blutungen.

[0004] Nach dem Stand der Technik sind alle Thrombolytika, die derzeit klinisch verwendet werden, Plasminogen-Aktivatoren, wie Streptokinase, Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex, Urokinase, Pro-Urokinase oder Gewebs-Plasminogen-Aktivator. Diese sind kostenintensiv und führen aufgrund ihrer Unselektivität nicht selten zu lebensbedrohlichen Blutungen.

[0005] Aus der DE-A-197 12 565 sind pharmazeutische Zusammensetzungen bekannt, die ein von einer Anregungsstrahlung unabhängiges Sigulett-Sauerstoff und/oder Photonen erzeugendes Agens oder eine Vorstufe desselben enthalten. Die Verwendung dieser Zusammensetzungen als Antithrombotikum oder als Antivirikum wird beschrieben. Mit der vorbekannten Zusammensetzung soll die Erzeugung von Singulett-Sauerstoff oder Photonen erreicht werden, ohne daß eine Anregungsbestrahlung notwendig ist. Hinweise auf eine Phagozytenmodulation lassen sich aus dieser Schrift nicht ableiten.

[0006] Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Thromben insbesondere in vivo auch zerstört werden können und/oder deren Entstehung insbesondere in vivo verhindert werden kann, indem die Phagozyten des Blutes (im Besonderen die polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) und die Monozyten, insbesondere die PMN) aktiviert (stimuliert) werden.

[0007] Die phagozytäre Thrombolyse ist durch eine typische Thrombushistologie gekennzeichnet: nach PMN-Aktivierung nimmt die Konzentration an Phagozyten (vor allem an PMN) im Gerinnsel mehr als 1000-fach zu. Diese phagozytäre Zerstörung des Thrombus richtet sich spezifisch (selektiv) auf den Thrombus und nicht auf Faktoren des plasmatischen Gerinnungssystems, was schwere Blutungen (z.B. Cerebralblutungen) verursachen kann. Diese Komplikation der herkömmlich in der Klinik verwendeten Thrombolytika ist sehr gefürchtet und trägt deswegen dazu bei, daß die

Indikation für die herkömmliche Thrombolyse sehr streng gestellt wird (z.B. möglichst junger Patient, Myokardinfarkt- oder Apoplex-Beginn innerhalb der letzten 4-6 bzw. 3 Stunden).

[0008] Die erfindungsgemäße Phagozytenaktivierung ist hier gegenüber der herkömmlichen klinischen Thrombolyse von Vorteil und gestattet den möglicherweise lebensrettenden Einsatz erfindungsgemäßer Antithrombotika und/oder Thrombolytika bei einem wesentlich breiteren Patientenkollektiv und - bedingt durch die geringe Nebenwirkungsrate - bereits durch den erstversorgenden Arzt (und nicht erst Stunden nach Infarkt-, Apoplex-Beginn durch den Stationsarzt der Intensivstation).

[0009] Überraschenderweise wirken Phagozytenaktivatoren auch antikoagulant, so daß durch deren Verwendung eine atherothrombotische Erkrankung (Atherosklerose / Arteriosklerose und/oder Thrombose wie bei Myokardinfarkt oder Apoplex) nicht nur therapiert sondern ihr auch vorgebeugt wird.

[0010] Andererseits gibt es hämostaseologische Erkrankungen, die mit einer Überfunktion von Phagozyten einhergehen (d.h. phagozytenaktivierungsbedingt sind; wie bestimmte Hämorrhagien, beispielsweise wie bei Zuständen von disseminierter intravasaler Gerinnung (Verbrauchskoagulopathie) oder bei Formen der Cerebralblutung, beispielsweise bei Zuständen nach Subarachnoidalblutung, bei denen es zu einer erhöhten Aktivierung von Phagozyten kommt).

[0011] Phagozyten- (insbesondere PMN-) Modulatoren sind Substanzen, die dazu führen, daß die Phagozytenaktivität (der einzelnen Zellen und/oder des Phagozyten-Gesamtsystems) moduliert, d.h. aktiviert oder supprimiert, wird. Die Phagozytenaktivität kann beispielsweise gemessen werden, indem die Erzeugung reaktiver Sauerstoff-Spezies (über Atmungskettenexplosion), wie Licht-emittierender Oxidantien (Chemilumineszenz) und/oder die fibrinauflösende, insbesondere antithrombotische, vorzugsweise selektiv (d.h. das plasmatische Gerinnungssystem nicht alterierend) thrombolytische Aktivität und/oder die chemotaktische Kapazität und/oder die Plasminaktivität dieser Zellen in vitro oder in vivo gemessen wird.

[0012] Erfindungsgemäß werden Phagozytenmodulatoren, insbesondere Phagozytenaktivatoren, zur antithrombotischen (antikoagulanten und/oder profibrinolytischen) und/oder antiatherosklerotischen Behandlung und/oder hämorrhagischen Behandlung und/oder Prophylaxe eingesetzt.

[0013] Phagozytensuppressoren werden erfindungsgemäß zur antihämorrhagischen Behandlung und/oder Prophylaxe phagozytenaktivierungsbedingter Hämostasestörungen eingesetzt.

[0014] Als Phagozytenaktivatoren eignen sich beispielsweise oxidierte Blut- oder Plasmaproducte, d.h. oxidierte Rezeptoren (Reaktionspartner) für nichtradikale Oxidantien. Diese Oxidations-Rezeptoren befinden sich beispielsweise im normalen Blut, nach

Oxidation aktivieren (stimulieren) sie Phagozyten.

[0015] Beispiele für erfindungsgemäße phagozytenaktivierende Antithrombotika (d.h. Antikoagulantien und/oder Thrombolytika) und/oder Antiatherosklerotika sind oxidierte Blut- und/oder Plasmaprodukte und/oder oxidierte Oxidationsrezeptoren, insbesondere auch synthetische oxidierte Oxidationsrezeptoren, die den im Blut vorkommenden Oxidationsrezeptoren vergleichbar sind.

[0016] Beispielsweise kann ein 75 kg schwerer Patient mit 1 - 1000 ml Plasma, welches mit 0,1 - 100 mmol/l, vorzugsweise 1-40 mmol/l, besonders bevorzugt 2-15 mmol/l eines Oxidans (wie beispielsweise NaOC1 oder ein nichtradikalisches Oxidans, wie Chloramin, vorzugsweise ein physiologisches Chloramin wie N-Chlor-Taurin) voroxidiert wurde, antithrombotisch behandelt werden.

[0017] Oxidationsrezeptoren sind Moleküle mit für angeregten Sauerstoff empfindlichen Strukturen, beispielsweise Schwefelatome in Methionin oder Cyst(e)in oder C=C Gruppen. Auch sogenannte Redoxcycler, d.h. Substanzen, die reduktiv aktiviert werden und durch schrittweise Oxidation reaktive Sauerstoffspezies erzeugen können, welche mit Oxidationsrezeptoren zu Phagozytenaktivatoren reagieren, eignen sich zum erfindungsgemäßen antithrombotischen Verfahren durch Phagozyten-Aktivierung.

[0018] Beispiele für Redoxcycler sind Tetracyclin oder Chinonderivate.

[0019] Weitere Beispiele für Phagozytenaktivatoren sind

- Zellhormone, wie Granulocyte colony-stimulating factor (GM-CSF), das Peptidmimetikum SB 247464, Gamma-Interferon, Interleukine (vorzugsweise Interleukin-6, Interleukin-8, Interleukin-10), Chemokine, Tumor necrosis factor (TNF), Thrombopoietin,
- mikrobielle Substanzen, wie Lipopolysaccharid, Liposom-muramyl-tripeptid-phosphatidylethanolamin, (opsonisiertes) Zymosan, Staphylococcus aureus Cowan I, Borrelia burgdorferi outer surface protein A (OspA), Beta-Glucan (von Saccharomyces cerevisiae), oder Galactoside-specific lectin (von Viscum album),
- immunologische und/oder chemotaktische Substanzen, wie Komplement (C) Spaltprodukt C3a, C5a, und/oder Lymphozyten- oder Monozytenprodukte
- Lipide/Lipidderivate, wie Leukotriene (insbesondere Leukotrien B₄), Produkte der Reaktion der Phospholipase, beispielsweise der A₂-, C- oder D-Phospholipase mit Bestandteilen der Zellmembran, wie Arachidonsäure, 1,2 Diacylglycerol, Phosphatidylsäure, 1-Oleoyl-2-acetyl-sn-glycerol, 1-Alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphocholine (platelet activating factor), Diracylglycerol, 5-Oxo-eicosatetraenoic acid, Lipid-like leukocyte activator (LILA) oder

oxidierte ungesättigte Fettsäuren und Fettsäurederivate,

- oder sonstige Phagozytenaktivatoren, wie Pyrithioxin, Aminoademantan, Antibiotika (insbesondere Staphylokokkenantibiotika, wie Fosfomycin ((1R,2S)-1,2-Epoxypropylphosphonsäure) oder Vancomycin), Dapson, Retinoide, Photonen (insbesondere des Licht-Wellenlängenbereichs 350-450 nm), angeregte Oxidantien und deren Freisetzer, Fluoride, ADP, Leukocyte Inhibitory Factor (LIF), Regulated upon activation of normal T cell expressed and secreted (RANTES), N-Formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin, Eotaxin, W-7 (Calmodulin Antagonist), Lektine, wie Galectin-3 oder Galaptin, S100 Protein MRP- 14, aktivierte Gerinnungsproteine oder oxidiertes Albumin.

[0020] Beispiele für Phagozytensuppressoren sind Serinprotease / Serinprotease Inhibitor-Komplexe und/oder oxidierte Serinprotease Inhibitoren, insbesondere oxidiertes Antithrombin III, und/oder Serinprotease Inhibitor-Neoantigene.

[0021] Erfindungsgemäß ist die Verwendung von Phagozytenmodulatoren, insbesondere von Phagozytenaktivatoren, deren Derivate, Analoga, Mimetika (insbesondere Peptidmimetika), Vorstufen (beispielsweise Substanzen, die insbesondere in vivo zu Phagozytenmodulatoren umgewandelt werden) oder Antagonisten zur Prophylaxe und/oder Therapie thrombotischer, atherothrombotischer und/oder hämostaseologischer Erkrankungen. Phagozytenmodulatoren (vorzugsweise Phagozytenaktivatoren, insbesondere PMN-Aktivationen) eignen sich auch für Erkrankungen, bei denen eine Verbesserung der Abwehrfunktion der Phagozyten (z.B. bei infektiösen Erkrankungen, insbesondere Viruserkrankungen) klinisch indiziert ist.

[0022] Die Erfindung wird durch folgende Beispiele weiter erläutert und soll die Erfindung in keiner Weise einschränken.

Beispiel 1:

Phagozytenaktivatoren zur antithrombotischen (d.h. thrombolytischen und/oder antikoagulanten) Behandlung

[0023] In einem Kaninchen-Thrombolyse-Modell wurde eine Thrombose in der Vena jugularis gesetzt durch systemische Applikation eines aktivierten Prothrombinkomplexes und Stauung der Vena jugularis. Die Kaninchen wurden durch eine intramuskuläre Injektion einer Kombination aus Ketamin (80 mg/kg) und Xylazin (20 mg/kg) anästhesiert. Für Blutproben-Entnahmen wurde ein Katheter in die Arteria carotis platziert. Dann wurden beide Jugularvenen über eine Länge von ca. 4 cm vorsichtig freipräpariert. 10 Einheiten/kg Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA = aktiviertes pro-thrombotisches Prothrombin-Komplex-

Konzentrat; Immuno AG) wurden in die Ohrrendvene injiziert. 1 min später wurden die Jugularvenen mit jeweils 3 mikrochirurgischen Gefäßklemmen über eine Länge von 2 cm abgeklemmt. Nach 15 minütiger Stase-Zeit wurden die distalen Gefäßklammern vollständig, die proximalen nur teilweise gelöst, um einen eventuell wieder einsetzenden Blutfluß zu gewährleisten und gleichzeitig das Risiko einer Embolie zu reduzieren. Die rechte Jugularvene wurde exzidiert und das Blut des Kaninchens dann mit 0,7 oder 35 µmol/kg Chloramin (N-Chlor-p-Toluensulfonamid (Chlorimin T^R), N-Chlor-Taurin oder Vancomycin (1 Mol Vancomycin = 2 Mol Chloramin)) in 17 ml physiol. NaCl innerhalb 30 min gleichmäßig durch Verwendung einer Infusionspumpe oxidiert. 60 min nach Oxidansgabe wurde die linke Jugularvene exzidiert. Die Thromben wurden gewogen, in Formalin fixiert und histopathologisch (Hämatoxilin-Eosin- oder Chloracetat-Esterase (Phagozytenfärbung) gefärbt) untersucht. Plättchen-reiches Plasma (PRP) von thrombotischen Kaninchen, die mit 0, 7 oder 35 µmol/kg Chloramin behandelt wurden, wurde vor FEIBA-Injektion, 2 min nach FEIBA, 30 und 60 min nach Chloramin-Gabe auf Aggregabilität durch Zusatz von 1,25 oder 2,5 µmol/l (Endkonz.) ADP zu 400 µl PRP untersucht (PAP-4, Biodata Corp., Horsham, USA). Falls für die Narkose der Kaninchen mehr Narkotikum erforderlich war, wurde 30 mg/kg Ketamin intramuskulär nachinjiziert, bis komplette Sedierung erreicht wurde. Die Tiere wurden nach Abschluß des Versuchs sofort durch eine intravenöse Überdosis Pentobarbital getötet. In einer modifizierten Versuchsversion wurde das nicht-radikalische Oxidans vor Induktion der Thrombose verabreicht.

Ergebnis:

[0024] Bei der durch Phagozytenaktivatoren (z.B. oxidierte Oxidationsrezeptoren des Blutes) induzierten Thrombolyse waren die globalen Gerinnungsteste aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT), Prothrombinzeit (PT), Thrombinzeit (TT) und Thrombelastogramm (TEG) sowie Plättchenaggregometrie, Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) Aktivität und D-Dimere nur geringfügig oder gar nicht verändert, d.h. die Thrombolyse ist selektiv. 15 min nach Injektion des Oxidans kam es zu einem vorübergehenden Absinken um $25 \pm 13\%$ an PMN und $40 \pm 24\%$ an Monozyten. Das Gewicht der Kontroll-Thrombi war 86 ± 23 mg, die Gerinnsel der oxidativ behandelten Tiere wogen $2,8 \pm 2,6$ mg. Nach Phagozytenaktivierung stieg der Gehalt an polymorphkernigen Granulozyten im Thrombus mehr als 1000-fach: die Kontroll-Thrombi zeigten eine Granulozyten/Erythrozyten Ratio von etwa 1/2000, die oxidativ behandelten Gerinnsel eine von bis zu 10/1. Wird die Phagozyten-Aktivierung vor Induktion der Thrombose durchgeführt, so entsteht kein Thrombus, d.h. Phagozytenaktivatoren sind sowohl thrombolytisch als auch antikoagulant.

Beispiel 2: Serinprotease/Serinprotease-Inhibitor Komplexe als Phagozytensuppressoren

[0025] 20 µl heparinisiertes Plasma, zu welchem 0, 10 oder 100 IU/ml Rinder-Thrombin zugesetzt worden waren, oder 20 µl 200 IU/ml Human-Urokinase in Phosphatgepufferter physiol. NaCl oder 20 µl PBS, welche 30 min. (37°C) mit 0 oder 50 Einheiten/ml Plasminogen Aktivator Inhibitor-2 inkubiert worden waren, wurden zu verdünntem Normal-Blut zugefügt und der Vollblut-Chemilumineszenz wie folgt gemessen: heparinisiertes (15 IU/ml) Blut von normalen Spendern wurde 10-fach mit Hanks Balanced Salt Solution (HBSS; Calcium enthaltend) verdünnt. 200 µl verdünntes Blut wurde auf eine Mikrotiterplatte pipettiert. 10 µl 2 mmol/l Luminol und 10 µl 1 µg/ml Phorbolmyristataacetat (Endkonz. 1,6 µmol/l) wurden zugesetzt und die Chemilumineszenz über 30 min. (37°C) verfolgt.

Ergebnis:

[0026] Thrombin-(1 IU/ml oder 10 IU/ml) behandelte heparinisierte Plasmaproben, d.h. die dadurch generierten Thrombin-Antithrombin-Komplexe, erniedrigten die Chemilumineszenz um $20 \pm 4\%$ (1 IU/ml Thrombin) und $98 \pm 5\%$ (10 IU/ml Thrombin). Urokinase-behandelte PAI-2 Proben sowie dieselbe Konzentration (5 Einheiten/ml Testkonzentration) an PAI-2 erniedrigten die Chemilumineszenz um mehr als 75%.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein phagozytenmodulierendes Agens oder eine Vorstufe desselben zur Behandlung oder Prophylaxe von hämorrhagischen Erkrankungen.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein phagozytenmodulierendes Agens oder eine Vorstufe desselben zur Behandlung oder Prophylaxe von atherothrombotischen Erkrankungen.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein phagozytenmodulierendes Agens oder eine Vorstufe desselben zur Behandlung oder Prophylaxe von thrombotischen Erkrankungen, mit der Maßgabe, daß von einer Anregungsstrahlung unabhängige Singulett-Sauerstoff- und/oder Photonen-erzeugende Agenzien oder deren Vorstufen ausgeschlossen sind.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend ein phagozytenmodulierendes Agens oder eine Vorstufe desselben zur Behandlung oder Prophylaxe von infektiösen Erkrankungen, vorzugsweise Viruserkrankungen, mit der Maßgabe, daß von einer Anregungsstrahlung unabhängige Singulett-Sauerstoff- und/oder Photonen-erzeugende Agen-

- zien oder deren Vorstufen ausgeschlossen sind.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das phagozytenmodulierende Agens ein phagozytenstimulierendes Agens ist. 5
 6. Pharmazeutische Zusammensetzung Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das phagozytenstimulierende Agens ein oxidiertes Blut- und/oder Plasmaprodukt und/oder oxidierter Oxidationsrezeptor ist. 10
 7. Pharmazeutische Zusammensetzung Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das phagozytenmodulierende Agens ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Zeilhormonen, mikrobiellen Substanzen, immunologischen und/oder chemotaktischen Substanzen, Lipiden, Lipidderivaten, Pyrithioxin, Amino-ademantan, Antibiotika, insbesondere Staphylokokkenantibiotika, Dapson, Retinoiden, Photonen, angeregten Oxidantien und deren Freisettern, Fluoriden, ADP, Leukocyte Inhibitory Factor (LIF), Regulated upon activation of normal T cell expressed and secreted (RANTES), N-Formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin, Eotaxin, W-7 (Calmodulin Antagonist), Lektinen, insbesondere Galectin-3 oder Galaptin, S100 Protein MRP-14, aktivierten Gerinnungsproteinen und oxidiertem Albumin. 15 20 25 30
 8. Pharmazeutische Zusammensetzung Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Zellhormon ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Granulocyte colony-stimulating factor (GM-CSF), dem Peptidylmimetikum SB 247464, Gamma-Interferon, Interleukinen, insbesondere Interleukin-6, Interleukin-8 und Interleukin-10, Chemokinen, Tumor necrosis factor (TNF) und Thrombopoietin; daß die mikrobiellen Substanzen ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Lipopolysaccharid, Liposom-muramyl-tripeptidphosphalidylethanolamin, (opsonisiertes) Zymosan, Staphylococcus aureus Cowan I, Borrelia burgdorferi outer surface protein A (OspA), Beta-Glucan, insbesondere von Saccharomyces cerevisiae, und Galactose-specific lectin, insbesondere von Viscum album; daß die immunologischen und/oder chemotaktischen Substanzen ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Komplement (C), Spaltprodukt C3a, C5a, und Lymphozyten- oder Monozytenprodukten; daß die Lipide und Lipidderivate ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Leukotrienen, insbesondere Leukotrien B4, Produkte der Reaktion der Phospholipase mit Bestandteilen der Zellmembran, insbesondere Arachidonsäure, 1,2 Diacylglycerol, Phosphatidylsäure, 1-Oleyl-2-acetyl-sn-glycerol, 1-Alkyl-2-ace- 35 40 45 50 55
 9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das phagozytenmodulierende Agens ein phagozytensupprimierendes Agens ist.
 10. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das phagozyten-supprimierende Agens ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus Serinprotease / Serinprotease Inhibitor-Komplexen und/oder oxidierten Serinprotease Inhibitoren, insbesondere oxidiertem Antithrombin III, und/oder Serinprotease Inhibitor-Neoantigenen.

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 1 066 834 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
02.06.2004 Patentblatt 2004/23

(43) Veröffentlichungstag A2:
10.01.2001 Patentblatt 2001/02

(21) Anmeldenummer: 00114206.6

(22) Anmeldetag: 03.07.2000

(51) Int Cl.7: **A61K 38/19**, A61K 35/14,
A61K 31/00, A61K 31/557,
A61K 35/00, A61K 33/00,
A61P 7/02, A61P 7/04,
A61P 31/00, A61K 38/57

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 08.07.1999 DE 19940945
08.08.1999 DE 19936744

(71) Anmelder: **Stief, Thomas, Dr.**
35415 Pohlheim (DE)

(72) Erfinder: **Stief, Thomas, Dr.**
35415 Pohlheim (DE)

(74) Vertreter: **Ackermann, Joachim, Dr.**
Postfach 11 13 26
60048 Frankfurt am Main (DE)

(54) **Pharmazeutische Zusammensetzungen enthaltend ein phagozytenmodulierendes Agens**

(57) Beschrieben werden pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung oder zur Prophylaxe von thrombotischen, atherosklerotischen, hämorrhagischen oder infektiösen Erkrankungen. Die erfindungs-

gemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthält ein Agens, das die Aktivität von Phagozyten moduliert, insbesondere aktiviert.

EP 1 066 834 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 00 11 4206

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
X	WO 94/01123 A (APPLIED RESEARCH SYSTEMS ;MESTRIES JEAN CLAUDE (FR); HERODIN FRANC) 20. Januar 1994 (1994-01-20) * Ansprüche; Beispiele *	1-8	A61K38/19 A61K35/14 A61K31/00 A61K31/557 A61K35/00 A61K33/00 A61P7/02 A61P7/04 A61P31/00 A61K38/57
X	WO 97/16203 A (GENETICS INST) 9. Mai 1997 (1997-05-09) * Ansprüche 1,16,17 *	1-8	
X	US 5 145 677 A (EICHBORN JOHANN-FRIEDRICH VON ET AL) 8. September 1992 (1992-09-08) * Ansprüche *	1-8	
X	DE 197 12 565 A (STIEF THOMAS W DR) 1. Oktober 1998 (1998-10-01) * das ganze Dokument *	1,2,5-7	
X	DE 37 13 272 A (BEHRINGWERKE AG) 3. November 1988 (1988-11-03) * Seite 2, Zeile 47 - Zeile 50 *	1-4,9,10	
X	US 5 444 153 A (GOSS NEIL H ET AL) 22. August 1995 (1995-08-22) * Spalte 20, Zeile 23 - Zeile 33 *	1-4,9,10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
			A61K A61P
-/--			
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
Die Recherchenabteilung ist der Auffassung, daß ein oder mehrere Ansprüche, den Vorschriften des EPU in einem solchen Umfang nicht entspricht bzw. entsprechen, daß sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik für diese Ansprüche nicht, bzw. nur teilweise, möglich sind.			
Vollständig recherchierte Patentansprüche:			
Unvollständig recherchierte Patentansprüche:			
Nicht recherchierte Patentansprüche:			
Grund für die Beschränkung der Recherche:			
Siehe Ergänzungsblatt C			
Recherchenort		Abschlußdatum der Recherche	
München		24. März 2004	
		Prüfer	
		Didelon, F	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN			
X: von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y: von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A: technologischer Hintergrund O: mündliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM 1500 (03.82) (P04C09)



Europäisches
Patentamt

UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE
ERGÄNZUNGSBLATT C

Nummer der Anmeldung
EP 00 11 4206

Vollständig recherchierte Ansprüche:

-

Unvollständig recherchierte Ansprüche:

1-9

Grund für die Beschränkung der Recherche:

Die geltenden Patentansprüche 1-8 und 9 beziehen sich auf eine Verbindung, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich "phagozytenmodulierendes Agens" und "phagozytensupprimierendes Agens". Patentansprüche umfassen daher alle Produkte, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 83 EPÜ nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 84 EPÜ geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, das die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, dass er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Zellhormone von Anspruch 8 und die Verbindungen von Anspruch 10.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER
TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 00 11 4206

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	ANTALIS TONI M ET AL: "The serine proteinase inhibitor (serpin) plasminogen activation inhibitor type 2 protects against viral cytopathic effects by constitutive interferon alpha/beta priming" JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, Bd. 187, Nr. 11, 1. Juni 1998 (1998-06-01), Seiten 1799-1811, XP002274739 ISSN: 0022-1007 * Zusammenfassung *	1-4,9,10	
X	EP 0 356 945 A (BEHRINGWERKE AG) 7. März 1990 (1990-03-07) * das ganze Dokument *	1-4,9,10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)
X	STIEF T W ET AL: "PAI-2 DECREASES THE OXIDATIVE METABOLISM OF HUMAN PHAGOCYTES AND SUPPRESSES THE IMMUNE RESPONSE IN-VIVO" FIBRINOLYSIS, Bd. 4, Nr. SUPPL. 3, 1990, Seite 132, XP009028261 TENTH INTERNATIONAL CONGRESS ON FIBRINOLYSIS, INDIANAPOLIS, INDIANA, USA, AUGUST 4-8, 1990. FIBRINOL ISSN: 0268-9499 * Zusammenfassung *	1-4,9,10	
	-/--		



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER
TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 00 11 4206

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.7)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	
X	STIEF T W ET AL: "PAI-2 inhibits the singlet oxygen/light generation of phagocytes and suppresses autoimmunity" ANNALS OF HEMATOLOGY, Bd. 78, Nr. SUPPL. 1, 1999, Seite A33, XP009028259 43rd Annual Meeting of the Society for Thrombosis and Hemostasis; Mannheim, Germany; February 24-27, 1999 ISSN: 0939-5555 * Zusammenfassung *	1-4,9,10	
P,X	STIEF T W ET AL: "PAI-2 inhibits the chemiluminescence of phagocytes and suppresses autoimmunity" FIBRINOLYSIS AND PROTEOLYSIS, Bd. 13, Nr. 6, November 1999 (1999-11), Seiten 245-251, XP009028258 ISSN: 1369-0191 * Zusammenfassung *	1-4,9,10	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.7)



Europäisches
Patentamt

Nummer der Anmeldung

EP 00 11 4206

GEBÜHRENPFLICHTIGE PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- ☐ Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt, für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden, nämlich Patentansprüche:
- ☐ Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.

MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

Siehe Ergänzungsblatt B

- ☐ Alle weiteren Recherchegebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Recherchenabteilung nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
- ☒ Nur ein Teil der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen, für die Recherchegebühren entrichtet worden sind, nämlich Patentansprüche:
- 1-9 (partially), 10.

- ☐ Keine der weiteren Recherchegebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen, nämlich Patentansprüche:



Europäisches
Patentamt

**MANGELNDE EINHEITLICHKEIT
DER ERFINDUNG
ERGÄNZUNGSBLATT B**

Nummer der Anmeldung

EP 00 11 4206

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung und enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

1. Ansprüche: 1-8 (teilweise)

Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Prophylaxe von hämorrhagischen, atherothrombotischen, thrombotischen oder infektiösen Erkrankungen enthaltend eine Zellhormon (GM-CSF, SB 247464, Gamma-Interferon, Interleukinen, Chemokinen, TNF oder Thrombopoietin) als phagozytenmodulierendes Agens.

2. Ansprüche: 1-8 (teilweise)

Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Prophylaxe von hämorrhagischen, atherothrombotischen, thrombotischen oder infektiösen Erkrankungen enthaltend eine mikrobielle Substanz (Lipopolysaccharid, Liposom-muramyl-tripeptidphosphatidylethanolamin, Zymosan, Staphylococcus aureus Cowan I, Borrelia burgdorferi outer surface protein (OspA), Beta-Glucan oder Galactoside-specific Lectin, besonders von Viscum album) als phagozytenmodulierendes Agens.

3. Ansprüche: 1-8 (teilweise)

Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Prophylaxe von hämorrhagischen, atherothrombotischen, thrombotischen oder infektiösen Erkrankungen enthaltend immunologische und/oder chemotaktische Substanzen (Komplement (C), Spaltprodukt C3a, C5a, Lymphozyten- oder Monozytenprodukten) als phagozytenmodulierende Agentien.

4. Ansprüche: 1-8 (teilweise)

Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Prophylaxe von hämorrhagischen, atherothrombotischen, thrombotischen oder infektiösen Erkrankungen enthaltend Lipide oder Lipidderivate als phagozytenmodulierendes Agens.

5. Ansprüche: 1-4 (teilweise), 9-10

Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung oder Prophylaxe von hämorrhagischen, atherothrombotischen, thrombotischen oder infektiösen Erkrankungen enthaltend Serinproteasen/Serinprotease-Inhibitor-Komplexen und/oder oxidierte Serinprotease-Inhibitoren und/oder Serinprotease-Inhibitor-Neoantigenen als phagozytensupprimierende Agentien.

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 00 11 4206

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 24-03-2004.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

24-03-2004

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9401123 A	20-01-1994	AT 228848 T	15-12-2002
		AU 674864 B2	16-01-1997
		AU 4566493 A	31-01-1994
		CA 2139353 A1	20-01-1994
		CN 1084409 A ,B	30-03-1994
		DE 69332541 D1	16-01-2003
		DE 69332541 T2	17-04-2003
		DK 651648 T3	06-01-2003
		WO 9401123 A1	20-01-1994
		EP 0651648 A1	10-05-1995
		ES 2183814 T3	01-04-2003
		IL 106272 A	26-01-1999
		JP 8502028 T	05-03-1996
		MX 9304075 A1	29-04-1994
		PT 651648 T	30-04-2003
		US 5925344 A	20-07-1999
		ZA 9304920 A	09-02-1994
WO 9716203 A	09-05-1997	AU 7482696 A	22-05-1997
		WO 9716203 A1	09-05-1997
US 5145677 A	08-09-1992	DE 3436637 A1	10-04-1986
		DE 3436638 A1	17-04-1986
		DE 3521733 A1	18-12-1986
		AT 66375 T	15-09-1991
		AU 588547 B2	21-09-1989
		AU 4841285 A	10-04-1986
		CA 1288694 C	10-09-1991
		DE 3583849 D1	26-09-1991
		DK 452485 A	06-04-1986
		EP 0181455 A2	21-05-1986
		EP 0177910 A2	16-04-1986
		IL 76591 A	10-06-1991
		JP 3048533 B2	05-06-2000
		JP 10087506 A	07-04-1998
		JP 2662214 B2	08-10-1997
		JP 61093130 A	12-05-1986
		JP 11255665 A	21-09-1999
		ZA 8507722 A	29-10-1986
		AT 45675 T	15-09-1989
		AU 581027 B2	09-02-1989
		AU 4840885 A	10-04-1986
		DE 3572441 D1	28-09-1989
		EP 0180737 A2	14-05-1986
		IL 76561 A	29-11-1990
		JP 61091135 A	09-05-1986

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 00 11 4206

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

24-03-2004

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5145677 A		JP 5044930 B	07-07-1993
		US 4946674 A	07-08-1990
		ZA 8507721 A	24-09-1986
DE 19712565 A	01-10-1998	DE 19712565 A1	01-10-1998
DE 3713272 A	03-11-1988	DE 3713272 A1	03-11-1988
		DE 3722673 A1	19-01-1989
US 5444153 A	22-08-1995	AT 156859 T	15-08-1997
		AU 625018 B2	25-06-1992
		AU 6967191 A	18-07-1991
		WO 9109124 A1	27-06-1991
		DE 69031271 D1	18-09-1997
		DE 69031271 T2	26-02-1998
		DK 458937 T3	23-02-1998
		EP 0458937 A1	04-12-1991
		ES 2106772 T3	16-11-1997
		GR 3025330 T3	27-02-1998
		JP 2567536 B2	25-12-1996
		JP 4503761 T	09-07-1992
EP 0356945 A	07-03-1990	DE 3829523 A1	01-03-1990
		AT 97576 T	15-12-1993
		AU 616555 B2	31-10-1991
		AU 4090589 A	08-03-1990
		DE 58906241 D1	05-01-1994
		DK 428089 A	01-03-1990
		EP 0356945 A2	07-03-1990
		ES 2061842 T3	16-12-1994
		JP 2108633 A	20-04-1990
		PT 91584 A ,B	08-03-1990

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang: siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82